



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Übersetzung der
europäischen Patentschrift**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 K 38/08

⑦⑦ **EP 0 551 077 B 1**

⑩ **DE 693 26 849 T 2**

- ⑦① Deutsches Aktenzeichen: 693 26 849.2
⑤⑤ Europäisches Aktenzeichen: 93 100 032.7
⑤⑥ Europäischer Anmeldetag: 4. 1. 1993
⑦① Erstveröffentlichung durch das EPA: 14. 7. 1993
⑦① Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 27. 10. 1999
④① Veröffentlichungstag im Patentblatt: 20. 4. 2000

- ⑩① Unionspriorität:
242492 09. 01. 1992 JP
- ⑦③ Patentinhaber:
Suntory Limited, Osaka, JP
- ⑦④ Vertreter:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München
- ⑥④ Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC,
NL, PT, SE

- ⑦② Erfinder:
Ueda, Masakazu, 504, Toutate New Haitzu Ichigaya,
Tokyo, JP

- ⑥④ Verwendung von humanem Atrio-natriuretischem Peptid zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Atemunwohlseinsyndroms bei Erwachsenen

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 693 26 849 T 2
BEST AVAILABLE COPY

DE 693 26 849 T 2

25.11.99

26. Nov. 1999

EP 93 100 032.758 520 u4/mu

B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Schocklunge (ARDS), die ein menschliches Atriopeptid (nachfolgend als „h-ANP“ abgekürzt) als wirksamen Bestandteil enthält.

Schocklunge (ARDS) ist der allgemeine Ausdruck für solche Erscheinungen schwerer respiratorischer Insuffizienz, die in der Trachea als Folge verschiedener Voraussetzungen, einschließlich Schock, Trauma, Fraktur, Sepsis und Arzneimittelvergiftung, auftritt. ARDS ist charakterisiert durch interstitielle ödematöse Störungen, die von einer erhöhten Permeabilität des pulmonalen vaskulären Endothels und des alveolären Epithels stammen, und Krankheiten verursachen, wie z.B. Lungenödem und Atelektase, und, im Extremfall, zu einer irreversiblen interstitiellen Fibrose und verringerten pulmonalen vaskulären Schichten führt. Die erste Phase von ARDS zeigt sich durch das Auftreten von Atemnot, und die zweite Phase durch Hypoxämie und Infiltrationen in der Thoraxröntgenaufnahme. In der dritten Phase schreiten alveoläre Störungen fort und die pulmonale Dehnbarkeit fällt so stark ab, daß eine mechanische Beatmung erforderlich wird. Die Sterblichkeitsrate bei dieser Stufe beträgt ca. 50 %; in der vierten Phase treten pulmonale Fibrose und Infektion auf, und die Sterblichkeitsrate erreicht einen Wert von ca. 80 %.

Eine der Methoden, die üblicherweise angewendet werden, um ARDS zu behandeln, ist die Atmungsbehandlung. Diese umfaßt die Beatmung (positiver Ausatemungsdruck, nachfolgend als „PEEP“ abgekürzt), um Verbesserungen im Verlust der pulmonalen Dehnbarkeit und restliches funktionelles Gas zu erzielen. Im PEEP wird ein verstopfter peripherer Luftweg freigemacht und kollapsierende Alveolen werden wieder aufgebläht, wodurch der Gasaustausch gefördert wird. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß diese Maßnahme zwei klinische Probleme verursacht, d.h. eine Beschädigung des alveolären Epithels und ein verstärktes interstitielles Ödem.

Was die Arzneimitteltherapie anbetrifft, so sind zur Zeit keine Arzneimittel verfügbar, die gegen ARDS wirksam sind. Steroide, wie z.B. Prednisolonmethylacetat (Depo-medorol) wurden pulsierend verabreicht, in der Erwartung, daß sie die vaskuläre Permeation erhöhen oder die Freisetzung

von Proteasen unterdrücken; es hat sich jedoch gezeigt, daß solche Steroide gegen ARDS nicht wirksam sind.

Da es bekannt ist, daß viele Mediatoren, die von neutrophilen Zellen, Makrophagen und Plättchen freigesetzt werden, an der Entwicklung von ARDS teilnehmen, wurde eine ausgedehnte Überprüfung der Antagonisten und Syntheseinhibitoren einschließlich Peroxid-Fängern, wie z.B. SOD und Vitamin E1, TXA2-Syntheseinhibitoren, wie z.B. OKY-046, Cyclooxygenaseinhibitoren, wie z.B. Ibuprofen, und Proteaseinhibitoren, wie z.B. Urinastatin, durchgeführt. Der Mechanismus, der hinter der Entwicklung von ARDS steht, kann jedoch nicht durch einen einzigen Mediator erklärt werden, und deshalb hat sich keines der bis jetzt untersuchten Mittel als vollständig wirksam erwiesen.

Chemical Abstracts, Band 110, 1989, 152077h, beschreibt die Verwendung von atrialem natriuretischem Faktor (ANF) zur Behandlung von Patienten, die an hypoxischer pulmonaler Hypertensie als Folge einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COLD) leiden.

Unter diesen Umständen wurde die vorliegende Erfindung mit dem Ziel durchgeführt, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, die gegen ARDS wirksam ist.

Nach einem ersten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von menschlichem Atriopeptid zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verringerung der Schwere von pulmonalem Ödem und zur Verbesserung der Gasaustauschfähigkeit bei Patienten mit von pulmonalem Ödem begleiteter akuter Atemwegserkrankung.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung eines menschlichen Atriopeptids zur Herstellung eines pharmazeutischen Peptids zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verbesserung der Hypoxämie bei Patienten mit von pulmonalem Ödem begleiteter akuter Atemwegserkrankung.

Nach einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung eines menschlichen Atriopeptids zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verbesserung von Hypoxämie bei ARDS in Patienten mit von pulmonalem Ödem begleiteter akuter Atemwegserkrankung.

Figur 1 ist ein Diagramm, das den Zeitverlauf der Plasma-ANP-Spiegel bei drei Gruppen von Schweinen als Modelle mit Lungenverletzung zeigt, d.h. der ersten Gruppe wird ANP verabreicht, der zweiten Gruppe Furosemid (Lasix) und die dritte ist die Kontrollgruppe;

Figur 2 ist ein Diagramm, das den Zeitverlauf der Harnvolumina bei den drei Gruppen unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Figur 1 verwendet wurden, zeigt;

Figur 3 ist ein Diagramm, das den Zeitverlauf des Sauerstoff-Partialdrucks in arteriellem Blut der Tiere zeigt, gemessen unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Figur 1 verwendet wurden;

Figur 4 ist ein Diagramm, das den Zeitverlauf des pulmonalen arteriellen Blutdrucks der Tiere zeigt, gemessen unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Figur 1 verwendet wurden; und

Figur 5 ist ein Diagramm, das den Zeitverlauf des Blutdrucks der Tiere zeigt, gemessen unter den gleichen Bedingungen, wie sie für Figur 1 verwendet wurden.

Die Beatmung durch PEEP verbessert den Gasaustausch, während ein interstitielles Ödem beobachtet wird, und gleichzeitig der Plasma-ANP-Spiegel abfällt. Es wird deshalb erwartet, daß ANP das Ödem bessert.

Der Plasma-ANP-Spiegel von Patienten mit ARDS ist ca. achtmal höher als der Spiegel gesunder Personen.

Daraus wird angenommen, daß ANP in den Patienten erzeugt und/oder freigesetzt wird, um die Schwere des pulmonalen Ödems zu verringern, wodurch der Prozeß des Gasaustausches bei Patienten mit ARDS verbessert wird.

Ein typisches Beispiel für das ANP, das erfindungsgemäß verwendet werden kann, ist ein α -hANP, das aus 28 Aminosäureresten aufgebaut ist (siehe die Japanische Patentpublikation Nr. 19520/1988); es ist jedoch anzumerken, daß irgendwelche Peptide, die die Ringstruktur und das C-Ende des zur Diskussion stehenden Peptids aufweisen, nämlich solche mit Aminosäureresten in den Positionen 7 bis 28 von α -hANP, ohne Einschränkung verwendet werden können. Das zur Diskussion stehende Peptid kann ein natürlich vorkommendes sein, das isoliert und gereinigt wird, oder es kann entweder durch chemische Synthese oder rekombinante Gentechnologie hergestellt werden.

Das erfindungsgemäß zu verwendende Peptid kann in Form eines Salzes mit einem Metall vorliegen, wie z.B. Natrium, Kalium, Lithium oder Calcium, oder mit einer organischen Base. Alternativ kann das Peptid in Form eines Salzes mit einer Mineralsäure, wie z.B. Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure oder Phosphorsäure, vorliegen, oder mit einer organischen Säure, wie z.B. Essigsäure oder Maleinsäure. Es braucht nicht erwähnt zu werden, daß das erfindungsgemäße Peptid, wenn es als Pharmazeutikum verwendet werden

soll, in freier Form oder als pharmazeutisch annehmbares Salz vorliegen kann.

Das erfindungsgemäße Peptid oder ein pharmakologisch annehmbares Salz davon wird vorzugsweise mit einem Träger, Excipienten, Verdünner oder anderem pharmakologisch annehmbaren Vehikel, die an sich bekannt sind, gemischt und dann nach einem Verfahren, das für Pharmazeutika auf Peptidbasis üblicherweise angewendet wird, verabreicht, nämlich durch parenterale Verabreichung, wie z.B. intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Verabreichung. Die orale Verabreichung ist im allgemeinen nicht wirksam, weil die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung im Verdauungstrakt einer Zersetzung unterliegt; wenn gewünscht, kann sie peroral verabreicht werden, nachdem sie in einer Dosisform formuliert wurde, die im Verdauungstrakt weniger wahrscheinlich zersetzt wird, z.B. als Mikrokapsel, in der das interessierende Peptid (der wirksame Bestandteil) in Liposomen eingeschlossen ist. Alternativ kann die pharmazeutische Zusammensetzung so abgegeben werden, daß sie durch Schleimhäute, die von denen des Verdauungstraktes verschieden sind, absorbiert werden, wie z.B. durch das Rektum, innerhalb der Nase oder unter der Zunge. In diesem Fall kann die Zusammensetzung als Suppositorium, Nasenspray oder Sublingualtablette verabreicht werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung variiert abhängig von Faktoren, wie der zu behandelnden Erkrankung, dem Alter des Patienten, seinem oder ihrem Körpergewicht, der Schwere der Erkrankung und dem Weg der Verabreichung; sie kann im allgemeinen in Dosen im Bereich von 0,1 µg/kg bis 100 mg/kg, und vorzugsweise von 0,5 µm/kg bis 5 mg/kg, verabreicht werden, wobei der Bereich von 1 µg/kg bis 1 mg/kg besonders bevorzugt ist.

1. Messungen an einem Versuchsmodell mit Schweinen

In allen Versuchen wurden männliche New Yorkshir-Schweine mit einem Gewicht von 16 bis 44 kg verwendet. Den Tieren wurden 24 Stunden vor dem Test weder die Aufnahme von Nahrung oder Wasser erlaubt. Sie wurden durch intravenöse-Injektion von Pentobarbital-Natrium (2,0 mg/kg) und Pancuroniumbromid (0,1 mg/kg) anästhesiert, und danach die Anästhesie durch intravenöse Injektion von Pentobarbital-Natrium (0,5 mg/kg/Stunde) und Pancuroniumbromid (0,1 mg/kg/Stunde) aufrechterhalten. Die Tiere wurden in liegender Stellung angeordnet und mit einer Frequenz von 17 Beatmungen/min mit einem Atemhubvolumen von 10 bis 15 ml/kg beatmet, wobei der Partialdruck des Sauerstoffs im arteriellen Blut (PaO₂) bei 35 bis 45 Torr gehalten wurde. Physiologische Kochsalzlösung (5 ml/kg) wurde anfänglich durch intravenöse In-

jektion infundiert, und die intravenöse Injektion 30 Minuten lang mit einer Rate von 4 ml/kg/Stunde aufrechterhalten.

Zur Messung des Blutdrucks, des Blut-ANP-Spiegels und des Blutgases wurde in die Oberschenkelarterie jedes Tieres ein Teflon-Katheter eingeführt. Gleichzeitig wurde ein Pulmonalarterienkatheter durch die rechte Cephalica eingeführt, um die Veränderungen im pulmonalen arteriellen Druck aufzuzeichnen. Der pulmonale arterielle Druck (PAP) und der rechte Vorhofdruck (RAP) wurden mit einem Thermistor versehenen Druckwandlern gemessen. Der pulmonale Kapillardruck (PCWP) wurde mit einem Ballonkatheter gemessen. Das Herzzeitvolumen (CO) wurde aus dem Mittelwert der drei Messungen mittels der Thermodilutionsmethode berechnet. Die Körpertemperatur wurde mit einem Thermistor gemessen, der in die Lungenschlagader eingeführt war und mit Hilfe eines Wärmemantels bei 37 bis 38 °C gehalten wurde. Von den vier Beinen wurden Elektrokardiogramme induziert, und die ECC-Wellenform und Zahl der Herzschläge gemessen.

In die Blase jedes Tieres wurde eine Kanüle eingeführt und in Intervallen von 30 Minuten Urinproben gesammelt. Blutproben und hämodynamische Messungen wurden ebenfalls in Intervallen von 30 Minuten durchgeführt, aber zwischen der Sammlung der Urinproben. Blutproben zur Prüfung der α -hANP-Blutspiegel wurden in gekühlten Glaskolben gesammelt, von denen jeder EDTA (0,1 mg/ml) und Aprotinin (500 KIU/ml) enthielt. Die Blutproben wurden sofort bei 4 °C zentrifugiert und das Plasma bei -70 °C nicht länger als 2 Wochen vor der Verwendung der Messung der α -hANP-Spiegel gelagert. Die Plasma- α -hANP-Spiegel wurden mittels der RIA-Methode unter Verwendung eines Kaninchens anti- α -hANP-Antikörpers gemessen.

2. Versuchsprotokoll

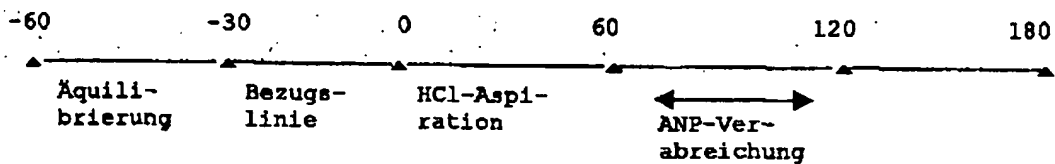
Alle Prüflinge wurden 60 Minuten lang äquilibrieren gelassen, bis stabile Werte des Blutdrucks, des arteriellen Blutgases und der Harnausscheidung erreicht wurden. Die ersten 30 Minuten-Werte nach der Zeit, nachdem die Parameter stabil wurden, wurden als Bezugsliniendaten verwendet. Mit Hilfe eines in die Trachea eingeführten Polyethylen-Katheters wurde 0,1 N HCl (2,0 ml/kg) in die Lungen an beiden Seiten während 30 Sekunden instilliert, wodurch eine Verletzung der Lunge induziert wurde. Die Tests wurden mit den folgenden drei Gruppen von Tieren, von denen jede aus 5 Tieren bestand, durchgeführt.

- (1) Gruppe I: ANP-Gruppe (Schweinen, in den eine Lungenverletzung induziert wurde, wurde ANP verabreicht); α -hANP, gelöst in 0,025 ml 0,5 % BSA wurde durch intravenöse Injektion mit einer Rate von

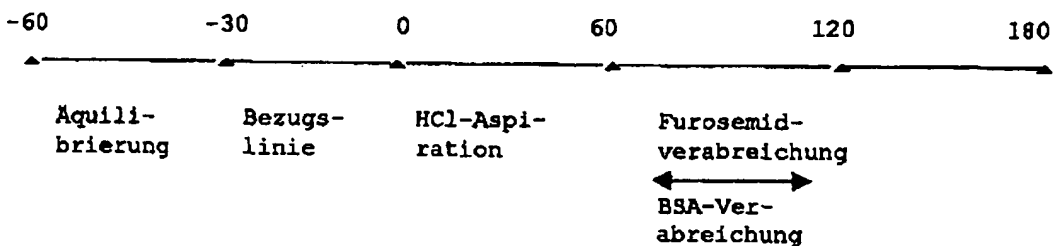
26.11.99

0,1 µg/kg/min durch die rechte äußere Jugularvene während 6 Stunden verabreicht (beginnend mit 60 bis 120 Minuten nach HCl-Aspiration).

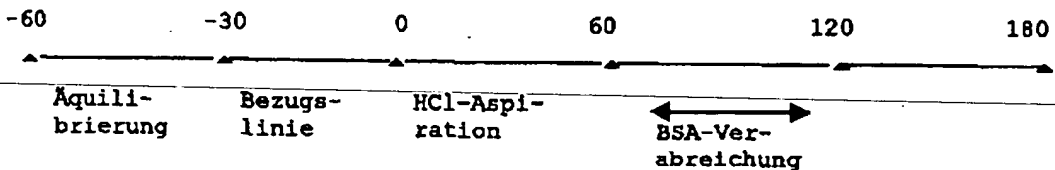
Zeitverlauf nach HCl-Aspiration (in min)



- (2) Gruppe II: Furosemid-Gruppe (Schweinen mit induzierter Lungenverletzung wurde Furosemid (Lasix von Hoechst AG) verabreicht; 60 Minuten nach HCl-Aspiration wurde Furosemid (0,05 mg/kg) durch rasche intravenöse Injektion verabreicht; danach wurde 0,5 % BSA durch intravenöse Injektion mit einer Rate von 0,025 ml/kg/min während eines Zeitraums von 6 Stunden, beginnend 60 bis 120 Minuten nach HCl-Aspiration, verabreicht.



- (3) Gruppe III: Kontrollgruppe (Schweinen mit induzierter Lungenverletzung wurde BSA verabreicht); 0,5 % BSA wurde durch Injektion mit einer Rate von 0,025 ml/kg/min während 6 Stunden, beginnend 60 bis 120 Minuten nach HCl-Aspiration, verabreicht.



Die nachfolgenden Beispiele werden angegeben, um die vorliegende Erfindung weiter zu veranschaulichen, sind aber auf keine Weise einschränkend.

Beispiel 1: Plasma-ANP-Spiegel

Der Plasma-ANP-Spiegel der ANP-Gruppe betrug 60 Minuten nach HCl-Aspiration (unmittelbar vor der ANP-Verabreichung) $47,9 \pm 10,5$ pg/ml, nach einer 60-minütigen intravenösen Injektion von ANP (120 Minuten nach HCl-Aspiration) stieg der Plasma-ANP-Spiegel jedoch auf $1130,6 \pm 123,19$ pg/ml. 60 Minuten nach dem Ende der ANP-Verabreichung (180 Minuten nach HCl-Aspiration) sank er scharf auf $118,5 \pm 38,95$ pg/ml ab.

In der Kontrollgruppe oder der Furosemid (Lasix)-Gruppe traten hingegen keine merklichen Veränderungen im Plasma-ANP-Spiegel auf.

Die Ergebnisse des Beispiels 1 sind in Figur 1 dargestellt.

Beispiel 2: Urinausscheidung

In der ANP-Gruppe betrug die Rate der Urinausscheidung 30 bis 60 Minuten nach HCl-Aspiration $0,016 \pm 0,03$ mg/kg/min; während der ersten 30 Minuten der ANP-Verabreichung (60 bis 90 Minuten nach HCl-Aspiration) stieg die Rate der Urinausscheidung jedoch auf $0,065 \pm 0,013$ ml/kg/min. Die Rate kehrte 30 bis 60 Minuten nach dem Ende der ANP-Verabreichung (150 bis 180 Minuten nach HCl-Aspiration) auf $0,028 \pm 0,11$ ml/kg/min zurück.

In der Furosemid-Gruppe betrug 30 bis 60 Minuten nach HCl-Aspiration die Rate der Urinausscheidung $0,018 \pm 0,004$ ml/kg/min; während der ersten 30 Minuten der Furosemid-Abgabe (60 bis 90 Minuten nach HCl-Aspiration) stieg die Rate der Urinausscheidung jedoch auf $0,110 \pm 0,052$ ml/kg/min, und kehrte 30 bis 60 Minuten nach dem Ende der Furosemid-Verabreichung (150 bis 180 Minuten nach HCl-Aspiration) auf $0,027 \pm 0,009$ ml/kg/min zurück. Die Gesamtmenge des von der ANP-Gruppe nach ANP-Verabreichung (60 bis 180 Minuten nach HCl-Aspiration) gesammelten Urins betrug $0,251 \pm 0,061$ ml/kg/120 min, während der Wert für die Furosemid-Gruppe $0,205 \pm 0,068$ ml/kg/120 min betrug; offensichtlich waren zwischen den zwei Werten keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

In der Kontrollgruppe stieg die Rate der Urinausscheidung vom Bezugslinienwert $0,010 \pm 0,002$ mg/kg/min (vor HCl-Aspiration) auf $0,028 \pm 0,008$ ml/kg/min bei 120 bis 150 Minuten nach HCl-Aspiration. Die Gesamtmenge an von der Kontrollgruppe während des Zeitraums von 60 bis 180 Minuten nach HCl-Aspiration gesammelten Urins betrug jedoch $0,110 \pm 0,045$ ml/kg/120 min, ist also beträchtlich kleiner als die Werte für die ANP- und die Furosemid-Gruppe ($p < 0,05$).

Die Ergebnisse des Beispiels 2 sind in Figur 2 dargestellt. In der Intensität ihrer diuretischen Wirkung waren ANP und Furosemid vergleichbar.

Beispiel 3: Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (PaO_2)

Der Wert von PaO_2 bei 60 Minuten nach HCl-Aspiration war in jeder der Gruppen Kontrolle, ANP- und Furosemid-Gruppe geringer als der Grundlinienwert (vor HCl-Aspiration). Zwischen den PaO_2 -Werten vor und 60 Minuten nach HCl-Aspiration waren jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen vorhanden, wie dies nachstehend näher diskutiert wird.

In der ANP-Gruppe fiel PaO_2 von der Bezugslinie $495,7 \pm 20,1$ mmHg auf $153,86 \pm 37,94$ mmHg bei 60 Minuten nach HCl-Aspiration. Bei 60 Minuten nach ANP-Verabreichung (180 Minuten nach HCl-Aspiration) kehrte PaO_2 auf $404,5 \pm 48,2$ mmHg zurück, was der höchste Wert der drei Gruppen war ($p < 0,05$ gegenüber der Furosemidgruppe, und $p < 0,001$ gegenüber der Kontrollgruppe). In der Furosemid-Gruppe sank der PaO_2 -Wert, der bei der Bezugslinie $490,3 \pm 29,0$ mmHg betrug, auf $120,5 \pm 33,1$ mmHg bei 60 Minuten nach HCl-Aspiration. Bei 60 Minuten nach Furosemid-Verabreichung (180 Minuten nach HCl-Aspiration) stieg der PaO_2 -Wert auf $287,9 \pm 78,2$ mmHg ($p < 0,05$ gegenüber der Kontrollgruppe). In der Kontrollgruppe sank PaO_2 von der Bezugslinie $495,7 \pm 48,6$ mmHg auf $152 \pm 43,2$ mmHg bei 60 Minuten nach HCl-Aspiration. Der PaO_2 -Wert bei 180 Minuten nach HCl-Aspiration betrug $171,1 \pm 32,6$ mmHg, und war vom Wert bei 60 Minuten nicht signifikant verschieden.

Die Ergebnisse des Beispiels 3 sind in Figur 3 dargestellt. Der Abfall im PaO_2 , der durch HCl-Aspiration induziert wurde, konnte durch ANP und Furosemid kompensiert werden, wobei aber ANP wirksamer als Furosemid war.

Beispiel 4: Pulmonalarteriendruck (PAP)

Es wurde berichtet, daß ANP eine basodilatierende Wirkung besitzt und deshalb wird angenommen, daß ANP die Fähigkeit besitzt, PAP zu erniedrigen. Zusätzlich ist die Erniedrigung von PAP wichtig für eine wirksame Behandlung einer akuten Lungenverletzung aufgrund von ARDS.

In der ANP-Gruppe stieg PAP, der bei der Grundlinie $12,7 \pm 1,3$ mmHg betrug, auf $18,5 \pm 1,6$ mmHg bei 60 Minuten nach HCl-Aspiration ($p < 0,01$ gegenüber dem Bezugslinienwert; kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Furosemid-Gruppe für den PAP-Wert 60 Minuten nach HCl-Aspiration). Nach 60 Minuten ANP-Verabreichung (120 Minuten nach HCl-Aspiration) fiel PAP auf $15,6 \pm 2,0$ mmHg ab ($p < 0,01$ gegenüber dem Bezugslinienwert, und $p < 0,05$ gegenüber der Kontroll- und Furosemid-Gruppe während 120 Minuten nach HCl-Aspiration); bei 60 Minuten nach dem Ende der ANP-Verabreichung (180 Minuten nach HCl-Aspiration) kehrte der PAP-Wert auf

18,9 \pm 2,1 mmHg zurück (kein signifikanter Unterschied zwischen der Furosemid- und Kontrollgruppe für den PAP-Wert 180 Minuten nach HCl-Aspiration).

In der Furosemid-Gruppe stieg PAP vom Bezugslinienwert 12,7 \pm 1,9 mmHg auf 20,4 \pm 2,3 mmHg 60 Minuten nach Furosemid-Verabreichung (120 Minuten nach HCl-Aspiration).

In der Kontrollgruppe stieg PAP, der bei der Bezugslinie 12,2 \pm 0,8 mmHg betrug, auf 18,9 \pm 2,4 mmHg bei 120 Minuten nach HCl-Aspiration.

Die Ergebnisse des Beispiels 4 sind in Figur 4 dargestellt. ANP konnte die PAP-Spiegel senken, Furosemid zeigte jedoch keine PAP-senkende Wirkung.

Beispiel 5: Blutdruck (BP)

In der ANP-Gruppe fiel BP, der bei der Bezugslinie 100,8 \pm 8,8 mmHg betrug, auf 79,4 \pm 4,7 mmHg 60 Minuten nach ANP-Verabreichung (120 Minuten nach HCl-Aspiration). Bei 60 Minuten nach dem Ende der ANP-Verabreichung (180 Minuten nach HCl-Aspiration) kehrte BP auf 91,8 \pm 5,6 mmHg zurück (kein signifikanter Unterschied zwischen der Furosemid- und Kontrollgruppe).

In der Furosemid-Gruppe oder der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Veränderungen im BP beobachtet.

Die Ergebnisse des Beispiels 5 sind in Figur 5 dargestellt. ANP konnte die BP-Werte erniedrigen, Furosemid zeigte jedoch keine BP-erniedrigende Wirkung.

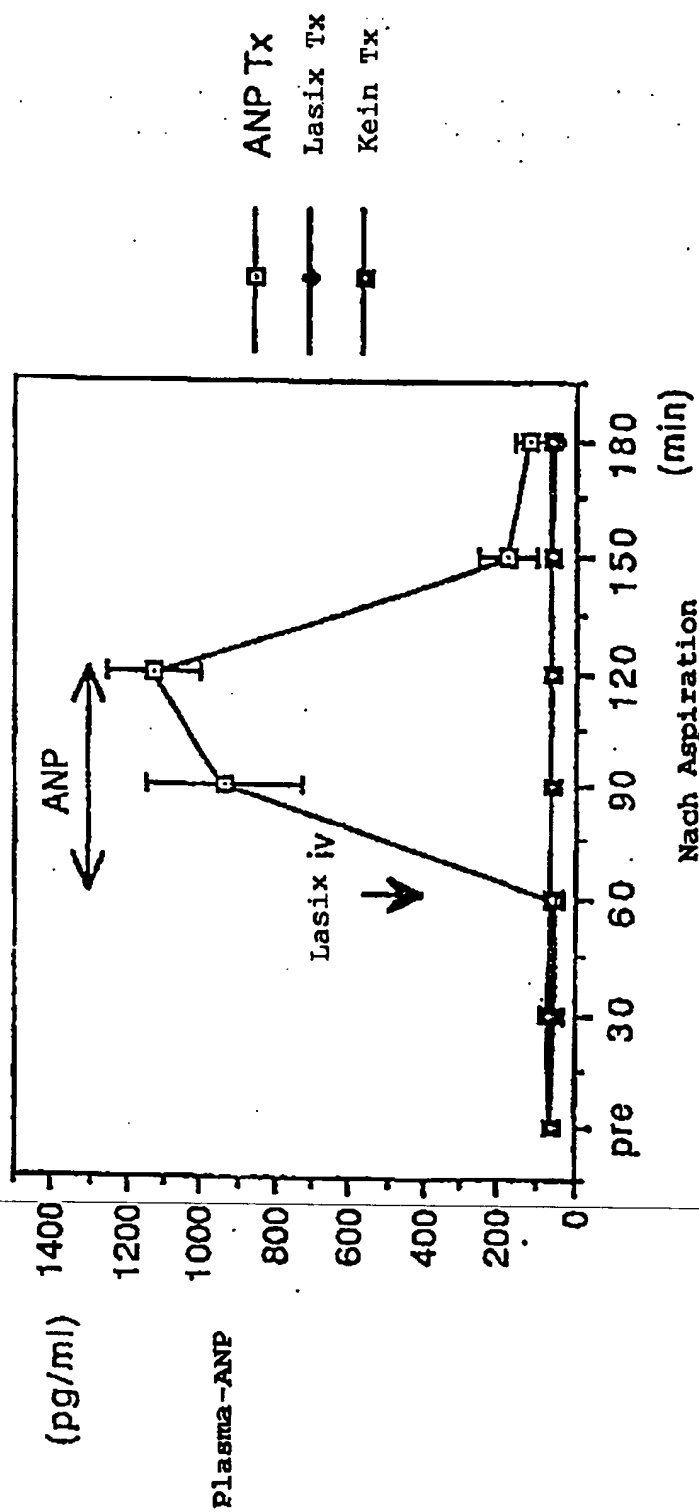
Es wurde gezeigt, daß ANP zur Behandlung von ARDS im Tiermodell wirksam ist. Man kann deshalb sicher annehmen, daß ANP als Fluid-regulierender Faktor bei Patienten mit ARDS zur Minderung einer respiratorischen Insuffizienz wirksam sein wird. ARDS ist eine Erkrankung, die die Behandlung in Intensivstationen erfordert, aber es sind zur Zeit keine Arzneimittel verfügbar, die wirksam gegen ARDS sind; in Anbetracht des großen Bedürfnisses, das bei Klinikern für ein wirksames Arzneimittel gegen ARDS besteht, stellt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von ARDS einen großen Nutzen auf dem Gebiet der Medizin dar.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verwendung eines menschlichen Atriopeptids zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verringerung der Schwere eines pulmonalen Ödems und zur Verbesserung der Gasaustauschfähigkeit bei Patienten mit akuter Atemwegserkrankung, die von einem pulmonalen Ödem begleitet ist.
2. Verwendung eines menschlichen Atriopeptids zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verbesserung der Hypoxämie bei Patienten mit akuter Atemwegserkrankung, die von einem pulmonalen Ödem begleitet ist.
3. Verwendung eines menschlichen Atriopeptids zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verbesserung der Hypoxämie von ARDS bei Patienten mit akuter Atemwegserkrankung, die von einem pulmonalen Ödem begleitet ist.
4. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, das die Stufe des Mischens eines menschlichen Atriopeptids und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers umfaßt, zur Verwendung zur Verringerung der Schwere eines pulmonalen Ödems und zur Verbesserung der Gasaustauschfähigkeit bei Patienten mit akuter Atemwegserkrankung, die von einem pulmonalen Ödem begleitet ist.
5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, das die Stufe des Mischens eines menschlichen Atriopeptids und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers umfaßt, zur Verwendung zur Verbesserung der Hypoxämie bei Patienten mit akuter Atemwegserkrankung, die von einem pulmonalen Ödem begleitet ist.
6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, ~~das die Stufe des Mischens eines menschlichen Atriopeptids und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers umfaßt~~, zur Verwendung zur Verbesserung der Hypoxämie von ARDS bei Patienten mit akuter Atemwegserkrankung, die von einem pulmonalen Ödem begleitet ist.

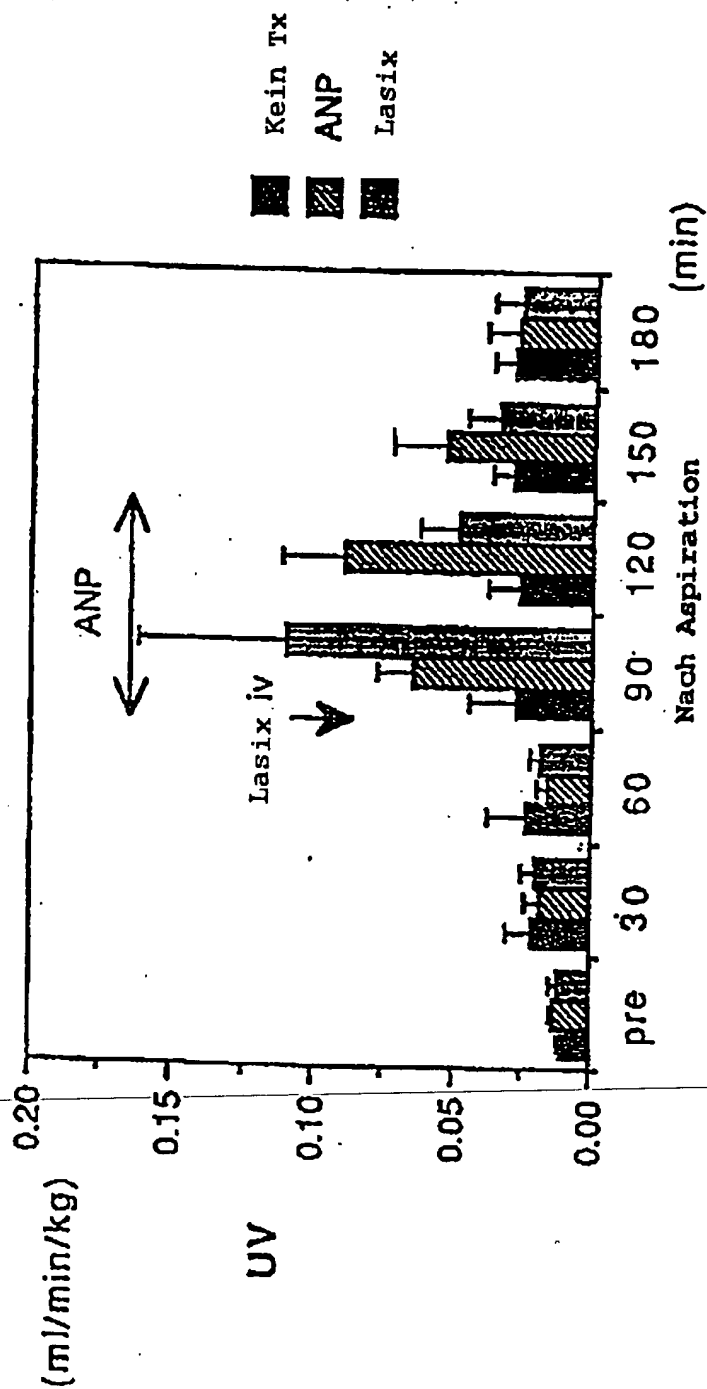
Figur 1

PLASMA-ANP BEI 0,2N HCl LUNGENVERLETZUNG



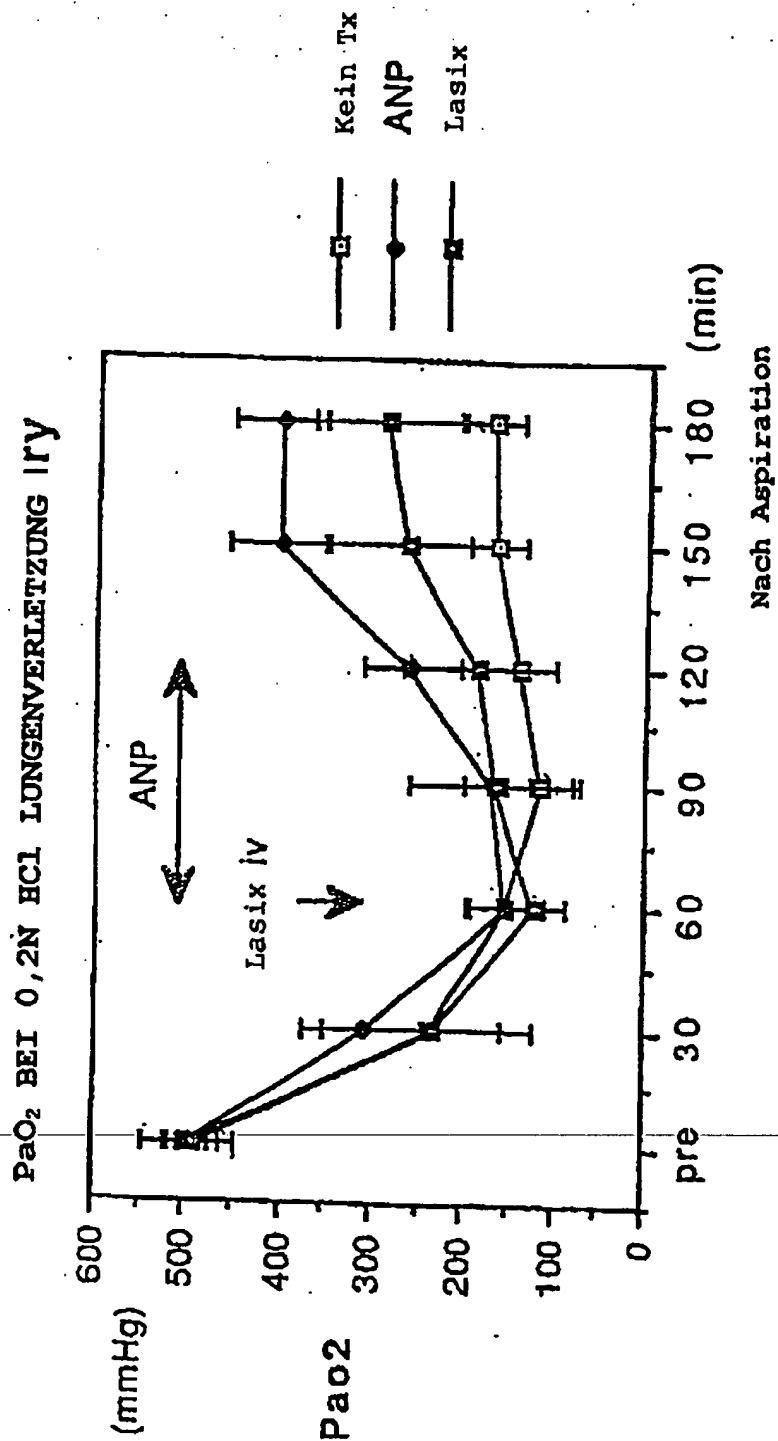
Figur 2

URINFLUß BEI 0,2N HCl LUNGENVERLETZUNG



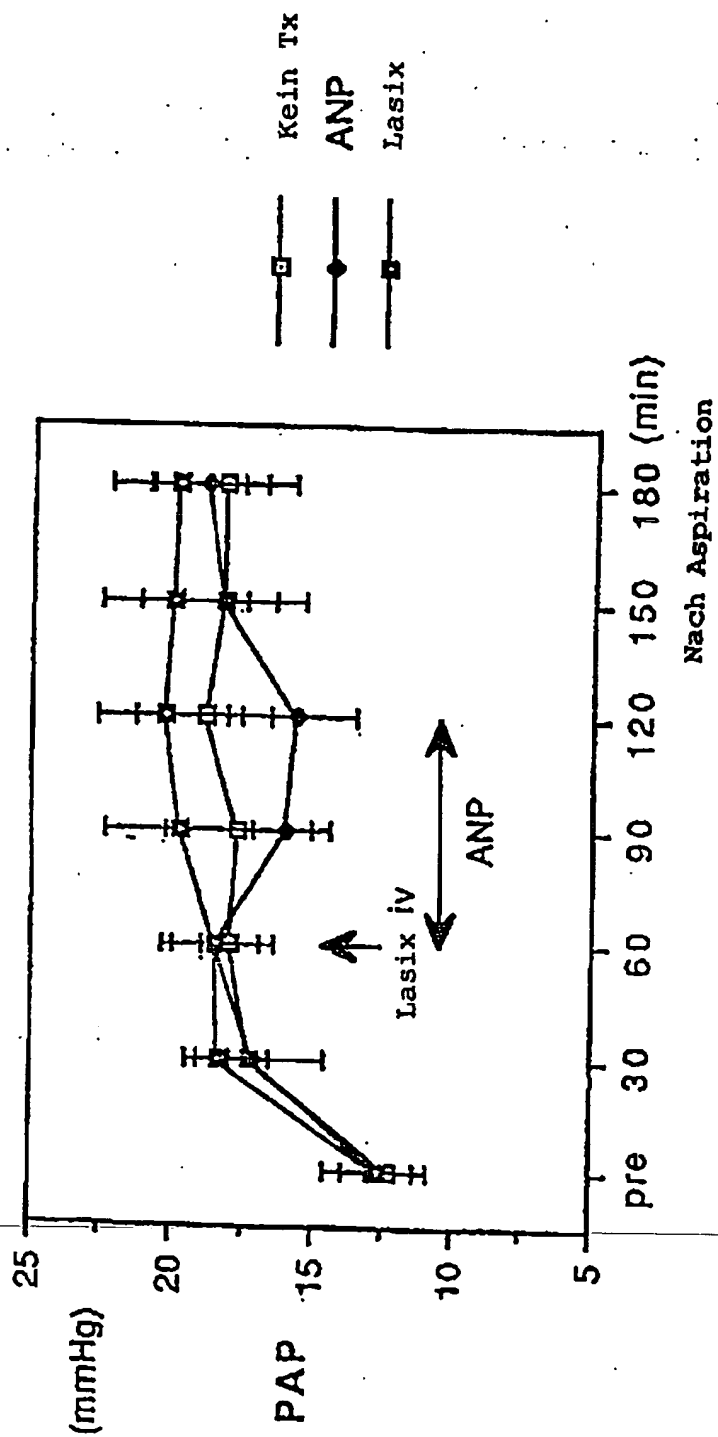
23/5 11:00

Figur 3

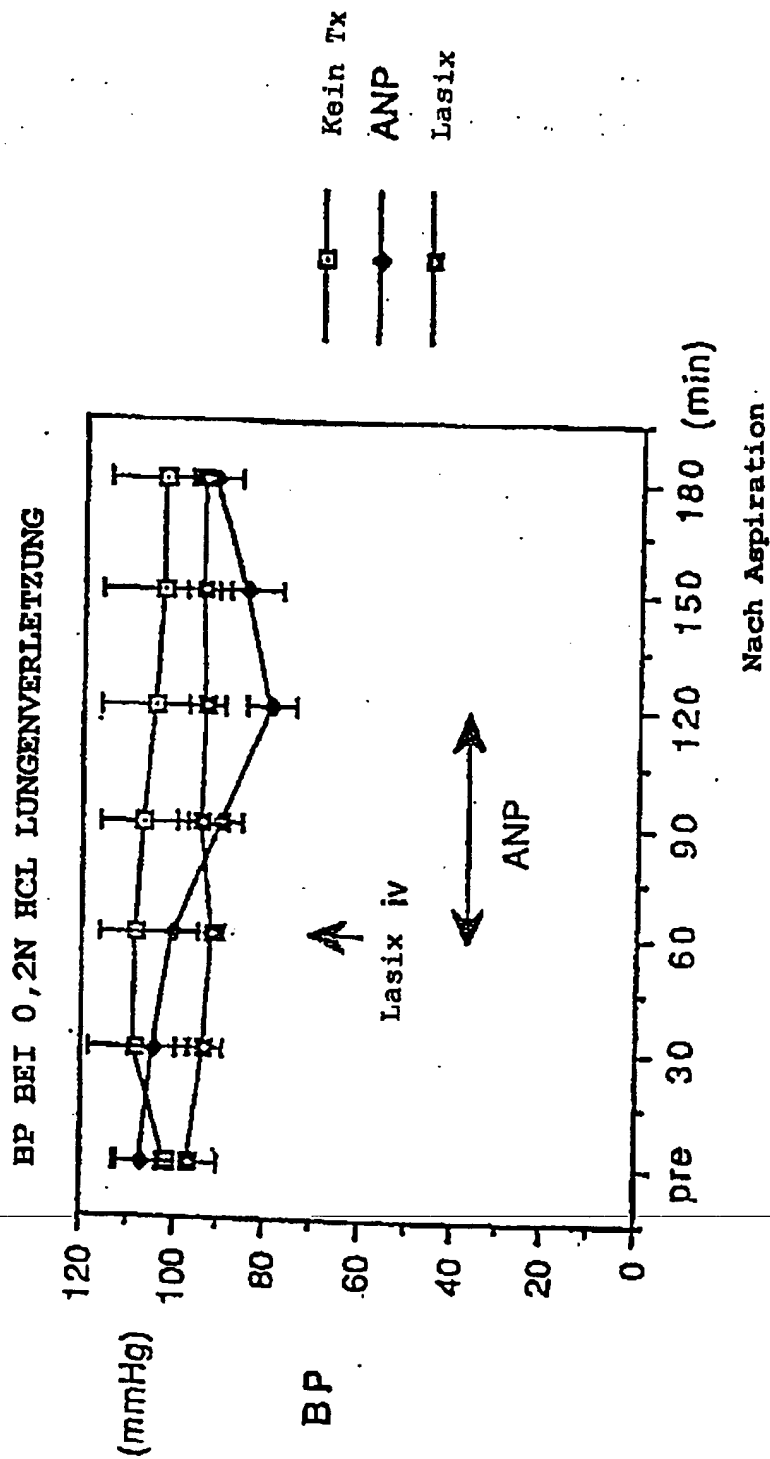


Figur 4

PAP BEI 0,2N HCL LUNGENVERLETZUNG



Figur 5



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.